

アルツハイマー病の進行による安静時機能的連結性の個人的特徴の変化について

Changes in Individual Characteristics of Resting Functional Connectivity with Progression of Alzheimer's Disease

中谷 太河[†], 赤間 啓之[†]
Taiga Nakaya[†], Hiroyuki Akama[†]

[†] 東京工業大学・生命理工学系、赤間研究室

Akama Laboratory, Department of Life Science and Technology, Tokyo Institute of Technology
nakaya.t.ad@m.titech.ac.jp

概要

本研究では安静時 fMRI データにおける脳活動の個人的特徴が、アルツハイマー病の進行に伴いどのように変化するかを検証した。症状の進行レベルの異なる3つの参加者グループを対象に、Finn et al., 2014の方法を踏襲しつつ解析を進めた。結果、個人差の現れやすい実行注意ネットワークに加え、デフォルトモード、感覚運動、小脳ネットワークといったアルツハイマー病で機能低下の報告される領域において差が出やすいことが判明した。

キーワード：安静時fMRI、安静時機能的連結性、アルツハイマー病

1. はじめに

内閣府の高齢社会白書によると、我が国の65歳以上人口は令和4年10月時点で3624万人となり、総人口に占める割合も29.0%となった。今後もその数は増加することが予想されており、人口減少も相まって令和52年には高齢化率は38.7%に達するとされている[1]。それに伴い認知症の患者数が増えることも懸念されており、特に認知症の原疾患としてその5~7割を占めるアルツハイマー病(Alzheimer's Disease: AD)の診断法と治療法の早急な開発が求められている。そんな中で、近年、機能的磁気共鳴画像法(fMRI)などの脳画像を用いたADの研究が海外を中心に盛んに行われている[2-3]。本研究では、ADNI(Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative)と呼ばれる米国で行われた健常・軽度認知障害・早期ADの実験参加者を対象とする臨床観察研究データから、安静時fMRIデータを用いてADの進行に伴い脳活動の個人的な特徴がどのように変化するかを解析する。対象とするのはADNIデータセット中の認知的な健常者群(Cognitively Normal: CN)、軽度認知障害(Mild Cognitive Impairment: MCI)、ADと診断された実験参加者である。CNの段階では特にうつ病や認知症の兆候は認められな

い。MCIに入ると言語障害や運動機能の低下、記憶障害や読み書きの困難などを経験し、日常生活に影響を及ぼすようになる。ADではMCIで見られた症状がさらに悪化し、介護者なしでは生活できなくなる。

fMRIを用いた神経画像解析の分野では、脳の個人に特有のパターン、いわば指紋(fingerprint)のような個人差にアプローチする研究が盛んに行われている[4-5]。しかしこれらの研究は健康な人を対象としているのがほとんどで、特定の病気を対象とした研究は少ない。fMRIを使用した特定の病気に関する研究では、統制群(健常者)と実験群(罹病した参加者)に分けてその差を分析することがよく行われるが、群内にも差が存在することが以前から指摘されてきていた。群間の比較では無視されがちな群内の差を調べることは、より正確に群間の差を知るうえで重要と考える。また、症状の進行にどのような個人差が存在するかを調べることは、今後加速する医療の個別化へ有用な知見を提供できると期待している。

2. 実験と分析

対象者はADNIの参加者のうち2回以上fMRIを撮像した方々で、各グループの対象者人数はCN、MCI、ADの順に120, 60, 17人である。本研究ではAAL(Automated Anatomical Labelling)3と呼ばれる脳地図を用いて抽出されたROI(Region Of Interest)の平均時系列データに対して、ROIの時系列データ間の相関行列を計算したものであるFC(Functional Connectivity)行列をデータの表現として扱う。そして、グループ内の個人的特徴の有無を調べるために、集団内から各個人のデータをもとに個人を特定する個人予測課題を行い、その精度を測定する。具体的には、まず各参加者データから2回分のデータを選択し、撮像データセット1と撮像データセット2に分割する。次

に撮像データセット1から一つデータを選び、そのデータとすべての撮像データセット2内のデータ間で行列の類似度を計算する。行列の類似度は行列要素の Pearson 相関で計算する。この類似度が最も大きかった撮像データセット2中のデータの参加者を予測とし、予測した人と一回目撮像データの参加者が一致していれば正解、一致していなければ不正解とする。この方法は Finn ら[4]の方法を参考にしている。各グループの人数の偏りを考慮して、グループ内からランダムに抽出した15名に対し個人予測課題を行う試行を1000回繰り返す。さらに、個人の特徴が脳のどの領域に表れるかを詳細に調べるために、以下の二つの分析を行った。一つ目に、脳を複数の領域からなるネットワークに分割し、各ネットワークのデータのみを用いて個人予測課題を行った。ネットワークは Xingdan らが用いたもの[6]を参考に、感覚運動(Sensorimotor)、視覚(Visual)、実行注意(Execution and Attention)、デフォルトモード(Default Mode)、大脳基底核(Subcortical Nuclei)、小脳(Cerebellum)の6つのネットワークに分割した。二つ目に、個人を予測する際にどのエッジ(領域間の機能的結合性)が予測に貢献したかを調べるため、Finn らの論文[4]で用いられた Differential Power (DP) と呼ばれる尺度をエッジごとに計算した。DP はエッジがどの程度個人に特有かを定量化したもので、これは各エッジが個々の実験参加者を予測する能力を反映する。DP は以下のように計算される。

$$DP(i, j) = \sum_T \{-\ln(P_l(i, j))\}$$

$$P_l(i, j) = \frac{|\varphi_{lk}(i, j) > \varphi_u(i, j)| + |\varphi_{kl}(i, j) > \varphi_u(i, j)|}{2(N-1)}$$

$$\varphi_{lk}(i, j) = X_i^{S1}(i, j) \times X_k^{S2}(i, j)$$

ここで $\varphi_{lk}(i, j)$ はそれぞれデータセット S1, S2 に属する参加者 1, k 間の FC について、ノード(ROI) i, j 間の時系列相関の値の積を、 $P_l(i, j)$ は異なる2人の $\varphi_{lk}(i, j)$ が同一人物間の $\varphi_{ll}(i, j)$ よりも大きくなる確率を示している。これら二つの分析も前と同様、ランダムに抽出した15名を対象に課題を行う試行を1000回繰り返してその平均をとった。

3. 結果

各グループにて個人予測試行を行った結果、その正答率平均は CN, MCI, AD グループの順に

0.799, 0.794, 0.796 であった。グループごとの正答率にほとんど差はなく、個人の特徴自体は病気の進行に関わらず保持されることが示唆される結果となった。

また、図1にそれぞれのグループにおいてネットワーク単位で個人予測試行を行った際の正答率を示した。どのグループでも実行注意ネットワーク、デフォルトモードネットワーク、感覚運動ネットワークが高い正答率を示した。また、ステージが進行するにつれて感覚運動ネットワークの正答率が上がっていた。さらに、デフォルトモードネットワークのグループ内での正答率の順位も CN では2番目であったが、MCI, AD では順位が逆転し最も正答率の高いネットワークとなっている。これらの結果から、感覚運動ネットワークとデフォルトモードネットワークの二つが病気の進行に伴い変化する個人的特徴に関与していることが示唆される。

DP を用いたエッジ単位での解析結果は図2, 3に示した。図2はDPの上位1%のエッジをプロットしたものである。CN, AD ではデフォルトモード、実行注意、感覚運動ネットワークに上位のエッジが集中している。MCI では小脳ネットワークにも上位エッジが現れるなど、全体的にエッジが偏在している。図3は上位1%のエッジのネットワークのペア内、またはペア間の割合を示すヒートマップである。CN では約9割がデフォルトモード、実行注意ネットワーク内、間のエッジであることがわかる。また MCI では上記二つのネットワーク以外にも感覚運動、小脳ネットワークの割合が高く、AD では感覚運動とデフォルトモードネットワーク、特にその二つのネットワーク間のエッジが25%を占めるという結果になった。

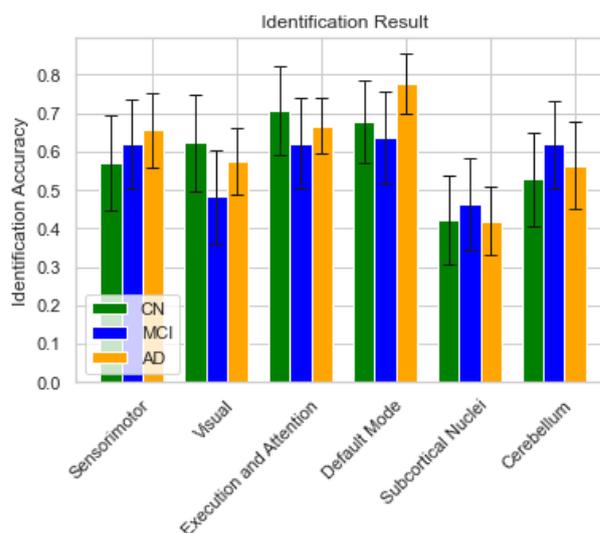


図1 各グループでのネットワークごとの正答率

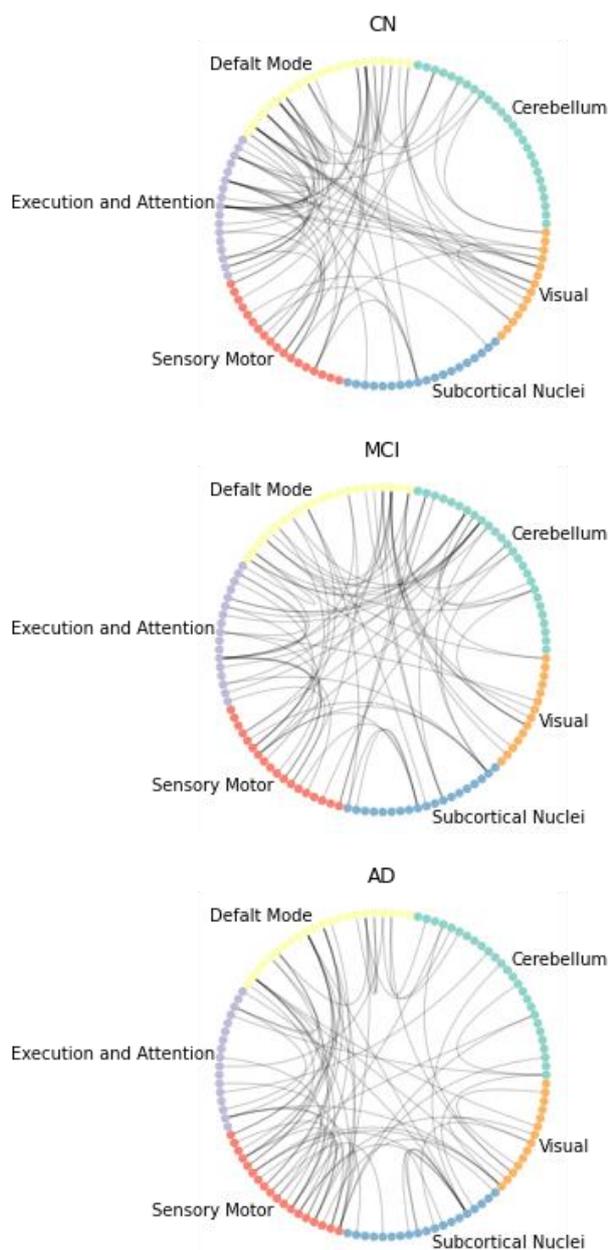


図2 DP 上位1%のエッジのネットワーク分布

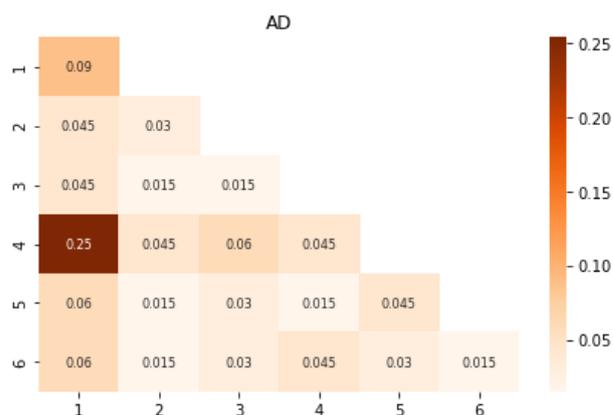
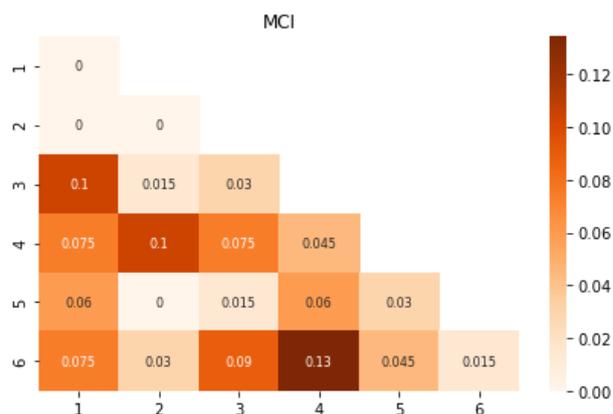
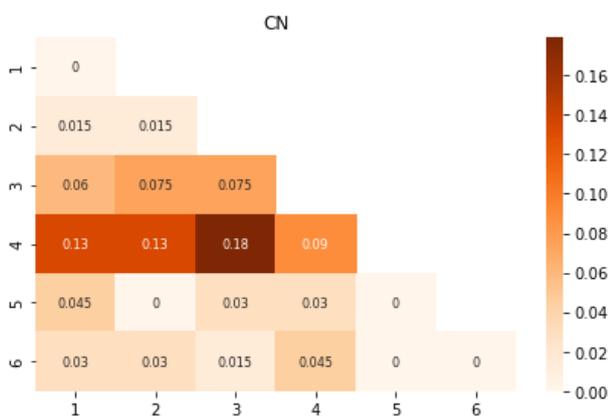


図3 DP 上位1%エッジのネットワークペア内-間割合 (1: Sensorimotor, 2: Visual, 3: Execution and Attention, 4: Default Mode, 5: Subcortical Nuclei, 6: Cerebellum)

4. 考察

本研究ではアルツハイマー病の進行に伴い、脳活動の個人差がどのように変化するかを検証した。個人予測試行では各進行ステージでの予測精度にほとんど差は見られなかったことから、病気の進行に関わらず脳活動の個人差は保持されることが示唆される結果となった。しかし、その個人差が現れる脳の領域は変化している可能性がある。

ネットワーク単位での個人予測試行では、どのグループでも実行機能、デフォルトモードネットワークが高い正答率を示した。この二つは他の fingerprint 研究においても、参加者間で差が現れるネットワークとして報告されている[4-5]。これはこの二つのネットワークが高次の機能を担うものであり、発達期間が長く個々の環境の影響を受けやすいためといわれている。また、デフォルトモード、感覚ネットワークの正答率には病気の進行に伴い変化が見られた。デフォルトモードネットワークはアルツハイマー病患者にて異常性が確認されることが知られており[3]、後半のグループ

で高い正答率を記録したのは個人の症状の進行度を反映した結果と考えられる。感覚運動ネットワークのような低次の機能を担うネットワークは **fingerprint** 研究ではあまり注目されることはない。しかし、臨床研究では MCI、AD の患者の感覚や運動機能の低下が報告されており[7]、デフォルトモードネットワークと同様その機能低下の程度の差が反映された結果であると解釈できる。

DP を用いた分析の結果、MCI のグループで高い DP を示したエッジが小脳ネットワークにも表れることが確認された。アルツハイマー型認知症と小脳ネットワークの関係については、MCI 患者グループにて小脳ネットワーク内結合強度と言語流暢性検査スコアが正の相関を示した例[8]などの報告がされている。また、AD 患者グループにて確認されたデフォルトモード-感覚運動ネットワーク間結合について、Amnesic MCI グループにてこれが減少するという報告例がある[9]。ネットワーク単位での個人予測で述べたように、これらが高い DP を示したのは病気の進行によるものと考えられる。

以上の 2 種類の分析において、CN グループでは **fingerprint** 研究で報告されるような領域が個人予測で重要と示された。それらに加え、MCI、AD グループではアルツハイマー型認知症の研究にて障害や機能低下が報告されている領域も特徴的な領域として現れた。これは機能低下の程度の違いを反映した結果と考えられる。デフォルトモードのような報告例の多い領域もあれば、感覚運動、小脳のように報告例の少ない領域も見られた。これは一般的なグループ間比較では埋もれてしまうような、人によって症状の進行の差が出やすい部分をとらえた可能性がある。

参考文献

- [1] 令和 5 年版高齢社会白書 第一章 高齢化の状況 第一節 高齢化の現状と将来像
- [2] Kaustubh Supekar, Vinod Menon, Daniel Rubin, Mark Musen, Michael D. Greicius (2008) Network Analysis of Intrinsic Functional Brain Connectivity in Alzheimer's Disease, PLoS computational biology doi: 10.1371/journal.pcbi.1000100.
- [3] Michael D. Greicius, Gaurav Srivastava, Allan L. Reiss, and Vinod Menon (2004) Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: Evidence from functional MRI, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 4637-4642 doi: 10.1073/pnas.0308627101.
- [4] Emily S Finn, Xilin Shen, Dustin Scheinost, Monica D

- Rosenberg, Jessica Huang, Marvin M Chun, Xenophon Papademetris & R Todd Constable (2015) Functional connectome fingerprinting: identifying individuals using patterns of brain connectivity, Human Brain Mapping 2691-2705 doi: 10.1038/nm.4135.
- [5] Jin Liu, Xuhong Liao, Mingrui Xia, Yong He (2017) Chronnectome fingerprinting: Identifying individuals and predicting higher cognitive functions using dynamic brain connectivity, Human Brain Mapping volume 39 902-915 <https://doi.org/10.1002/hbm.23890>
- [6] Xingdan Liu, Huifang Huang (2020) Alterations of functional connectivities associated with autism spectrum disorder symptom severity: a multi-site study using multivariate pattern analysis, Scientific reports doi: 10.1038/srep26527.
- [7] Clare J. Galton, Karalyn Patterson, John H. Xuereb, John R. Hodges (2000) Atypical and typical presentations of Alzheimer's disease: a clinical, neuropsychological, neuroimaging and pathological study of 13 cases, Brain : a journal of neurology 484-498 doi: 10.1093/brain/123.3.484.
- [8] Gloria Castellazzi, Fulvia Palesi, Stefano Casali, Paolo Vitali, Elena Sinforiani, Claudia A M Wheeler-Kingshott, Egidio D'Angelo(2014) A comprehensive assessment of resting state networks: bidirectional modification of functional integrity in cerebro-cerebellar networks in dementia, Frontiers in neuroscience doi: 10.3389/fnins.2014.00223
- [9] Suping Cai, Tao Chong, Yanlin Peng, Wenyue Shen, Jun Li, Karen M. von Deneen, Liyu Huang & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2016) Altered functional brain networks in amnesic mild cognitive impairment: a resting-state fMRI study Brain Imaging and Behavior, 619-631 doi: 10.1007/s11682-016-9539-0.